

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510024109. X

[51] Int. Cl.

*A61K 9/14 (2006.01)*

*A61K 47/00 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

*A61K 31/4184 (2006.01)*

*A61K 31/4439 (2006.01)*

*A61K 31/381 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2008 年 6 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100393304C

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 1/04 (2006.01)*

[22] 申请日 2005.2.28

[21] 申请号 200510024109. X

[73] 专利权人 上海艾力斯医药科技有限公司

地址 201203 上海市张江高科技园区蔡伦路 720 弄 2 号 304 室

[72] 发明人 郭建辉 杜志永 李素华

[56] 参考文献

CN1197456A 1998.10.28

CN1148344A 1997.4.23

CN1311669A 2001.9.5

审查员 张 伟

权利要求书 1 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

一种包含酸不稳定药物的微细颗粒及其制剂

[57] 摘要

本发明通过在酸不稳定药物的肠溶包衣层外再包覆一层或多层包衣,得到了一种具有良好耐酸性的微细颗粒,该微细颗粒的平均粒径为 450  $\mu$ m 或更小,其在经历口腔 pH 环境再经历胃酸环境后,耐酸性没有显著降低,并具有良好的抗机械性能。本发明还提供了包含这种肠溶包衣颗粒的制剂,如片剂、分散剂、混悬剂。外包衣材料的选择对微细颗粒的耐酸性带来了显著的效果。外包衣层能够将肠溶衣层与分散介质或口腔唾液环境隔离开,避免肠溶层在分散介质或口腔中的部分溶解。在肠溶包衣层外再包覆一层或多层包衣也增加了活性成分微细颗粒的抗机械性能,更加适合于常规制剂。

1. 一种用于制备在口腔中分散的制剂的平均粒径为 450um 或更小的微细颗粒，该颗粒包含一种用肠溶包衣层包覆的含有酸不稳定的药学活性成分的组合物，以及包覆于肠溶包衣层外面的外包衣层，其特征在于，所述外包衣层材料选自羟丙基甲基纤维素或乙基纤维素。
2. 如权利要求 1 所述的微细颗粒，其特征在于，所述外包衣层的包衣增重为 8.77%-10.03%。
3. 如权利要求 1 所述的微细颗粒，其特征在于，所述的外包衣材料进一步包含增塑剂聚乙二醇、滑石粉或柠檬酸三乙酯中之几种。
4. 如权利要求 1 至 3 任一所述的微细颗粒，其特征在于，所述酸不稳定的药学活性成分为苯并咪唑化合物或其盐。
5. 如权利要求 1 至 3 任一所述的微细颗粒，其特征在于，所述酸不稳定的药学活性成分为度洛西汀或其盐。
6. 如权利要求 4 所述的微细颗粒，其特征在于，所述的酸不稳定的药学活性成分为苯并咪唑类质子泵抑制剂，选自奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑或其盐中的任何一种。
7. 如权利要求 6 所述的微细颗粒，其特征在于，所述的苯并咪唑类质子泵抑制剂为泮托拉唑或其盐。
8. 如权利要求 7 所述的微细颗粒，其特征在于，其中所述的组合物还包含一个被药学活性成分和碱性无机盐包覆的核芯。
9. 如权利要求 8 所述的微细颗粒，其特征在于，所述的惰性核芯由微晶纤维素组成的。
10. 一种包含权利要求 1 至 9 任一所述微细颗粒的药学制剂。
11. 如权利要求 10 所述的药学制剂，其中，所述的制剂为口腔崩解片剂、分散剂、混悬剂中的一种。

## 一种包含酸不稳定药物的微细颗粒及其制剂

### 技术领域

本发明涉及一种药物的表现形式,描述一种含酸不稳定活性成分特别是酸不稳定质子泵抑制剂的微细颗粒及其制剂。

### 背景技术

酸不稳定活性成分,如红霉素、度洛西汀、苯并咪唑类质子泵抑制剂( $H^+/K^+$ —ATP 酶抑制剂)在酸性和中性介质中易降解,而在与碱性化合物的混合物中则稳定。就这类活性物质的稳定性而言,显然必需被保护起来以防止与酸性胃液接触。质子泵抑制剂,特别是吡啶—2—基甲基亚硫酸基—1H—苯并咪唑类质子泵抑制剂,对于治疗由胃酸分泌增加引起的病症是非常重要的。已上市的这类活性成分的例子有奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑和雷贝拉唑。上述物质可用于预防和治疗与胃酸有关的哺乳动物和人的疾病,包括回流性食管炎、胃炎、十二指肠炎、胃溃疡和十二指肠溃疡。

众所周知,可以应用肠溶衣对含有酸不稳定活性成分的片剂或小丸剂进行包衣,其中肠溶衣经过胃后在肠中的碱性介质中快速溶解。在美国专利 US4853230 中描述了这样的肠溶衣包衣小丸,所述小丸包括含有酸不稳定物质的碱性片芯、隔离层和肠溶包衣层。

将含酸不稳定药物的肠溶颗粒制成常规制剂后,由于其肠溶衣层材料在 pH 大于 5.5 的时候溶解度较高,这种颗粒在诸如分散剂、混悬剂等的分散介质(通常为水)中,肠溶衣层材料不稳定。在口服过程中,口腔唾液环境的 pH 值与肠液中的 pH 值比较接近,微细颗粒的肠衣层很容易发生部分溶解,导致酸不稳定活性物质被胃液破坏。另外,当将这种含药颗粒制成片剂时(如口腔崩解片、分散片),压片过程可能破坏肠溶包衣层,导致耐酸性大大下降。在服药过程中,敏感的活性物质将被渗透的酸性胃液所破坏,难以达到良好的药效。

常规颗粒的粒径大，这在调剂时导致了较差的可加工性，粒径大的颗粒还会使口中产生粗糙感。尤其是当这种颗粒用于制备可口腔崩解的片剂时，对颗粒的平均粒径要求更高。对于酸不稳定活性成分的肠溶包衣颗粒，当它含有用于维持颗粒强度的粘合剂、维持颗粒崩解能力的崩解剂，以及当它需要再包覆外包衣层时，要生产平均粒径为 450 $\mu\text{m}$  或更小的微细颗粒是非常困难的。

#### 发明内容

本发明公开了一种包含有酸不稳定活性成分的微细颗粒，该微细颗粒的平均粒径为 450 $\mu\text{m}$  或更小，其在经历口腔 pH 环境再经历胃酸环境后，耐酸性没有显著降低；并具有良好的抗机械性能，适合于常规制片工艺。该颗粒的肠溶衣保护特性，也适合于将肠溶包衣颗粒制成分散剂、混悬剂等，本发明还提供了包含这种肠溶包衣颗粒的制剂，如片剂、分散剂、混悬剂。

通过研究我们发现，在粒径为 100 $\mu\text{m}$ —200 $\mu\text{m}$  的核芯上包覆酸不稳定活性成分，并在其肠溶包衣层外再包覆一层或多层包衣可以达到本发明的目的。外包衣材料的筛选是本发明的另一个方面，它们对微细颗粒的耐酸性带来了显著的效果。外包衣层能够将肠溶衣层与分散介质或口腔唾液环境隔离开，避免肠溶层在分散介质或口腔中的部分溶解。在肠溶包衣层外再包覆一层或多层包衣也增加了活性成分微细颗粒的抗机械性能，更加适合于常规制剂。

因此，本发明涉及：

- (1) 一种平均粒径为 450 $\mu\text{m}$  或更小的微细颗粒，该颗粒包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物，所述组合物含有酸不稳定药学活性成分，其中，所述肠溶包衣层外包覆了一层或多层包衣，外包衣层材料选自丙烯酸树脂、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。
- (2) 如上述 1 的微细颗粒，其中所述的外包衣层的材料选自丙烯酸树脂、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

- (3) 如上述 2 的微细颗粒, 其中所述的外包衣层的材料选自丙烯酸树脂、乙基纤维素或羟丙基甲基纤维素中的一种或多种。
- (4) 如上述 1-3 任一所述的微细颗粒, 其中所述的酸不稳定活性成分为苯并咪唑化合物或其盐。
- (5) 如上述 1-3 任一所述的微细颗粒, 其中所述的酸不稳定活性成分为度洛西汀或其盐。
- (6) 如上述 4 所述的微细颗粒, 其中所述的苯并咪唑化合物为奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑或其盐中的任何一种。
- (7) 如上述 6 所述的微细颗粒, 其中所述的苯并咪唑化合物为奥美拉唑或其盐。
- (8) 如上述 6 或 7 任一所述的微细颗粒, 其中所述的组合物包含一个被药学活性成分和碱性无机盐包覆的核芯。
- (9) 如上述 8 所述的微细颗粒, 其中所述的核芯是由微晶纤维素组成的。
- (10) 一种包含上述 1-9 任一所述微细颗粒的药学制剂。
- (11) 如上述 10 所述的药学制剂, 其中, 所述的制剂为口腔崩解片剂、分散剂、混悬剂中的一种。

在本说明书中:

#### 1) 微细颗粒

所述微细颗粒可以含有核芯, 该核芯与药学活性成分结合或与之分开。作为核芯, 例如(1)含有结晶纤维素和乳糖的球形颗粒产物, 如 Nonpareil 105(商品名, Freund Industrial Co., Ltd. 制造); (2)含有结晶纤维素的球形颗粒产物, 例如 Avicel SP(商品名, Asahi Chemical Industrial CO., Ltd. 制造)等等。

核芯可以不含有药物活性成分, 通过含有活性成分的包衣层来控制活性物质的释放。“微细颗粒”可以通过常规包衣方法, 利用任何其他组分进行包衣, 其中必须有一层是肠溶包衣。例如, 使用的一种方法包括用酸不稳定生理活性成分将含有结晶纤维素的核芯包衣。

除了粉状核芯以外, “核芯”优选是尽可能均匀的球形, 以便减少包衣的不规则性。“球形”也指除了球形以外具有弯曲表面的形状, 如具有椭圆形截面的

常规颗粒的粒径大,这在调剂时导致了较差的可加工性,粒径大的颗粒还会使口中产生粗糙感。尤其是当这种颗粒用于制备可口腔崩解的片剂时,对颗粒的平均粒径要求更高。对于酸不稳定活性成分的肠溶包衣颗粒,当它含有用于维持颗粒强度的粘合剂、维持颗粒崩解能力的崩解剂,以及当它需要再包覆外包衣层时,要生产平均粒径为  $450\mu\text{m}$  或更小的微细颗粒是非常困难的。

## 发明内容

本发明公开了一种包含有酸不稳定活性成分的微细颗粒,该微细颗粒的平均粒径为  $450\mu\text{m}$  或更小,其在经历口腔 pH 环境再经历胃酸环境后,耐酸性没有显著降低;并具有良好的抗机械性能,适合于常规制片工艺。该颗粒的肠溶衣保护特性,也适合于将肠溶包衣颗粒制成分散剂、混悬剂等,本发明还提供了包含这种肠溶包衣颗粒的制剂,如口腔崩解片、分散片和混悬剂。

通过研究我们发现,在粒径为  $100\mu\text{m}$ — $200\mu\text{m}$  的核芯上包覆酸不稳定活性成分,并在其肠溶包衣层外再包覆一层或多层包衣可以达到本发明的目的。外包衣材料的筛选是本发明的另一个方面,它们对微细颗粒的耐酸性带来了显著的效果。外包衣层能够将肠溶衣层与分散介质或口腔唾液环境隔离开,避免肠溶层在分散介质或口腔中的部分溶解。在肠溶包衣层外再包覆一层或多层包衣也增加了活性成分微细颗粒的抗机械性能,更加适合于常规制剂。

因此,本发明涉及:

- (1) 一种平均粒径为  $450\mu\text{m}$  或更小的微细颗粒,该颗粒包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物,所述组合物含有酸不稳定药学活性成分,其中,所述肠溶包衣层外包覆了一层或多层包衣,外包衣层材料选自丙烯酸树脂、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。
- (2) 如上述 1 的微细颗粒,其中所述的外包衣层的材料选自丙烯酸树脂、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、乙酸苯三酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、紫胶或其它合适的肠溶包衣层聚合物的溶液或分散液。

#### 5) 外包衣层

用肠溶衣包衣的颗粒再用一种或多种外包衣材料包衣,所述材料选自可药用化合物,例如丙烯酸树脂、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它成分,它们单独使用或者以混合物的形式使用。在外包衣层中也可以包含添加剂,例如增塑剂、着色剂、色素、填料、防粘剂和防静电剂,例如硬脂酸镁、二氧化钛、滑石粉。

#### 6) 组合物

“组合物”中除含有酸不药物活性成分之外,还可以含有水溶性聚合物、粘合剂、润滑剂、赋形剂等,此类水溶性聚合物、粘合剂、润滑剂、赋形剂的用量选自在制备普通剂型制剂中所用的常规用量。

“水溶性聚合物”包括可溶于乙醇的水溶性聚合物,如羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等;不溶于乙醇的水溶性聚合物,如羟丙基甲基纤维素,甲基纤维素,羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、藻酸钠和瓜尔胶等。

#### 7) 碱性无机盐

“碱性无机盐”包括,例如钠、钾、镁或钙的碱性无机盐,优选镁和/或钙的碱性无机盐。

钠的碱性无机盐包括,例如碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钠、磷酸氢钠等。

钾的碱性无机盐包括,例如碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸钾、磷酸氢钾等。

镁的碱性无机盐包括,例如重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁、硅酸铝酸镁、硅酸镁、铝酸镁、氢氧化铝镁等。

钙的碱性无机盐包括,例如沉淀碳酸钙、氢氧化钙等。

“碱性无机盐”的优选实例是镁的碱性无机盐,并且更优选的实例包括重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁等。

#### 8) 制剂

可以通过常规方法将本发明的微细颗粒制成各种剂型,例如片剂、颗粒剂、

泡腾剂、混悬剂等，在制剂过程中可进一步含有多种普通剂型制备中常用的添加剂，用量为制备普通制剂的常规用量。此类添加剂例如是粘合剂、酸、起泡剂、人造甜味剂、矫味剂、润滑剂、着色剂、稳定剂、赋形剂、崩解剂等。

通过下列实施例对本发明进行更详细的说明，实施例中制得的微细颗粒，外包衣层的保护作用通过以下测试方法测定：

#### 口腔保护作用

将所得样品浸泡于 2ml pH 相当于唾液的磷酸盐缓冲液中 30", 1min, 2min 后转移至 500ml 人工胃液（取氯化钠 1g，加盐酸 3.5ml，加水至 500ml）中，照释放度测定法（中国药典 2000 版附录 XD 第二法），采用溶出度测定法（中国药典 2000 版附录 XC）第二法装置，转速为每分钟 100 转，依法操作，经 120 分钟取样 5ml，滤过，取续滤液测定吸收值，计算测试样品的耐酸力。

#### 在分散介质中的保护作用

将所得制剂浸泡于 50ml 蒸馏水 30", 1min, 2min 分钟后转移至 500ml 人工胃液中，调 pH 为 1.2，照释放度测定法，采用溶出度测定法第二法装置，转速为每分钟 100 转，依法操作，经 120 分钟取样 5ml，滤过，取续滤液测定吸收值，计算测试样品的耐酸力。

具体实施例——

#### 实施例一：奥美拉唑外包衣肠溶颗粒的制备

##### 1. 制备含药层颗粒

向流化床（WBF-2 型多功能流化床制粒包衣机，重庆英格）加料斗内加入 600g Microcrystalline Cellulose Celphere CP-102（粒径：100-200 $\mu$ m，日本旭化成）。分别将进风温度和出风温度控制在 50 $^{\circ}$ C 和 31 $^{\circ}$ C，采用底喷工艺将含药层包衣液喷雾包衣。包衣完毕干燥 10min。

包衣液组成：

Omeprazole（微粉化）	600 g
重质碳酸镁	300 g
HPMC(Pharmacoat 606)	300 g



蒸馏水	6000 g
-----	--------

## 2. 制备含隔离层的含药颗粒

将含药层颗粒包隔离层，分别将进风温度和出风温度控制在 50℃和 30℃，采用底喷工艺将隔离层包衣液喷雾包衣。包衣完毕干燥 10min。

隔离层包衣液组成：

HPMC(Pharmacoat 606)	230 g
滑石粉	138 g
PEG400	34.5 g
蒸馏水	4200 g

## 3. 制备含肠衣层的含药颗粒

分别将进风温度和出风温度控制在 48℃和 31℃，采用底喷工艺将肠衣层包衣液喷雾包衣。包衣完毕干燥 10min。

肠衣层组成：

水分散体——

Eudragit NE 30D	814 g
Eudragit L100-55	1100 g
NaOH 溶液（4%）	366.7 g
蒸馏水	1793 g

包衣液——

水分散体	4073.7 g
滑石粉	275 g
钛白粉	72 g
柠檬酸三乙酯	110 g
蒸馏水	4400 g

## 4. 制备含外包衣层的含药颗粒

分别将进风温度和出风温度控制在 50℃和 30℃，采用底喷工艺将保护层包衣液喷雾包衣，包衣完毕干燥 10min。

外包衣层组成：

Eudragit E100	200 g
---------------	-------

柠檬酸-水化合物	68.5 g
蒸馏水	1073 g

包衣完毕后检测其平均粒径为 420 $\mu$ m。分别测定肠溶颗粒和外包衣肠溶颗粒的耐酸力，结果如下：

样品	30", 2h	1', 2h	2', 2h
奥美拉唑肠溶颗粒 (%)	3.23 $\pm$ 1.05	5.38 $\pm$ 1.20	15.97 $\pm$ 1.75
外包衣肠溶颗粒 (%)	0.43 $\pm$ 0.14	0.72 $\pm$ 0.20	3.51 $\pm$ 0.29

将处方量甘露醇和微晶纤维素混合均匀，用 1%交联聚维酮乙醇溶液作为粘合剂，制软材，22 目筛制粒，60 $^{\circ}$ C 烘干 1h，35 目筛整粒制得备用颗粒。将上述肠溶颗粒或外包衣肠溶颗粒与口崩片处方中其它组分混合均匀，压制成口崩片，口崩片处方如下：

包衣颗粒	10 g
甘露醇	10 g
微晶纤维素 (Ceolus KG-802, AsahiKASEI)	10 g
交联聚维酮 (Polyplasdone XL, ISP)	2.25 g
硬脂酸镁	0.25 g
柠檬香精	0.12 g
阿斯巴甜 (ASPARTAME, Nutra Sweet)	0.12 g
滑石粉	1 g

片重 674.8mg, 50 片量

分别测定两种片剂在经历口腔模拟环境和胃酸环境下的耐酸力，结果如下：

样品	30", 2h	1', 2h	2', 2h
奥美拉唑肠溶口崩片 (%)	8.51 $\pm$ 1.02	13.50 $\pm$ 1.51	20.17 $\pm$ 2.48
外包衣肠溶口崩片 (%)	3.58 $\pm$ 1.12	6.37 $\pm$ 2.11	9.20 $\pm$ 1.84

## 实施例二：泮托拉唑外包衣肠溶颗粒的制备

### 1、制备含药层颗粒

向流化床（WBF-2 型多功能流化床制粒包衣机，重庆英格）加料斗内加入 600g Microcrystalline Cellulose Celphere CP-102（粒径：100-200 $\mu\text{m}$ ，日本旭化成）。分别将进风温度和出风温度控制在 50 $^{\circ}\text{C}$ 和 31 $^{\circ}\text{C}$ ，采用底喷工艺将含药层包衣液喷雾包衣。包衣完毕干燥 10min。

包衣液组成：

Pantoprazole（微粉化）	600 g
重质碳酸镁	300 g
HPMC(Pharmacoat 606)	300 g
蒸馏水	6000 g

## 2、制备含隔离层的含药颗粒

将含药层颗粒包隔离层，分别将进风温度和出风温度控制在 50 $^{\circ}\text{C}$ 和 30 $^{\circ}\text{C}$ ，采用底喷工艺将隔离层包衣液喷雾包衣。包衣完毕干燥 10min。

隔离层包衣液组成：

HPMC(Pharmacoat 606)	230 g
滑石粉	138 g
PEG400	34.5 g
蒸馏水	4200 g

## 3、制备含肠衣层的含药颗粒

分别将进风温度和出风温度控制在 48 $^{\circ}\text{C}$ 和 31 $^{\circ}\text{C}$ ，采用底喷工艺将肠衣层包衣液喷雾包衣。包衣完毕干燥 10min。

肠衣层组成：

水分散体——

Eudragit NE 30D	814 g
Eudragit L100-55	1100 g
NaOH 溶液（4%）	366.7 g
蒸馏水	1793 g

包衣液——

水分散体	4073.7 g
滑石粉	275 g

钛白粉	72 g
柠檬酸三乙酯	110 g
蒸馏水	4400 g

#### 4、制备含外包衣层的含药颗粒

分别将进风温度和出风温度控制在 50℃和 30℃，采用底喷工艺将保护层包衣液喷雾包衣，包衣完毕干燥 10min。

外包衣液组成：

HPMC (Pharmacoat 606)	230 g
滑石粉	138 g
PEG400	34.5 g
蒸馏水	4200 g

包衣完毕后检测其平均粒径为 415 $\mu$ m。分别测定肠溶颗粒和外包衣肠溶颗粒的耐酸力，结果如下：

样品	30", 2h	1', 2h	2', 2h
泮托拉唑肠溶颗粒 (%)	3.27 $\pm$ 1.00	6.24 $\pm$ 1.15	13.86 $\pm$ 1.62
外包衣肠溶颗粒 (%)	0.49 $\pm$ 0.12	0.83 $\pm$ 0.14	3.67 $\pm$ 0.29

利用常规方法，将上述肠溶颗粒或外包衣肠溶颗粒分别与干混悬剂中的其它组分混合均匀，制成干混悬剂。用水分散 30"，1min，2min，转移至人工胃液，120 分钟后，分别测定耐酸力，结果如下：

样品	30", 2h	1', 2h	2', 2h
泮托拉唑肠溶混悬剂 (%)	5.23 $\pm$ 1.31	8.50 $\pm$ 1.51	13.17 $\pm$ 2.18
外包衣肠溶混悬剂 (%)	2.37 $\pm$ 0.71	4.24 $\pm$ 1.11	5.20 $\pm$ 1.34

#### 实施例三：度洛西汀外包衣肠溶颗粒的制备

##### 1、制备含药层颗粒

向流化床 (WBF-2 型多功能流化床制粒包衣机，重庆英格) 加料斗内加入 600g Microcrystalline Cellulose Celphere CP-102 (粒径：100-200 $\mu$ m，日本旭化成)。分别将进风温度和出风温度控制在 50℃和 31℃，采用底喷工

艺将含药层包衣液喷雾包衣。包衣完毕干燥 10min。

包衣液组成：

度洛西汀	600 g
HPMC(Pharmacoat 603)	300 g
蒸馏水	6000 g

## 2、制备含隔离层的含药颗粒

将含药层颗粒包隔离层，分别将进风温度和出风温度控制在 50℃和 30℃，采用底喷工艺将隔离层包衣液喷雾包衣。包衣完毕干燥 10min。

隔离层包衣液组成：

HPMC(Pharmacoat 603)	230 g
滑石粉	138 g
PEG400	34.5 g
蒸馏水	4200 g

## 3、制备含肠衣层的含药颗粒

分别将进风温度和出风温度控制在 48℃和 31℃，采用底喷工艺将肠衣层包衣液喷雾包衣。包衣完毕干燥 10min。

肠衣层组成：

水分散体

Eudragit NE 30D	814 g
Eudragit L100-55	1100 g
NaOH 溶液 (4%)	366.7 g
蒸馏水	1793 g

包衣液组成：

水分散体	4073.7 g
滑石粉	275 g
钛白粉	72 g
柠檬酸三乙酯	110 g
蒸馏水	4400 g

## 4、制备含外包衣层的含药颗粒

分别将进风温度和出风温度控制在 50℃和 30℃,采用底喷工艺将保护层包衣液喷雾包衣,包衣完毕干燥 10min。

外包衣液组成:

EC (Aquacoat)	250 g
PEG 600	30 g
柠檬酸三乙酯	50 g
滑石粉	100 g
蒸馏水	4000 g

包衣完毕后检测其平均粒径为 432 $\mu$ m。分别测定肠溶颗粒和外包衣肠溶颗粒的耐酸力,结果如下:

样品	30", 2h	1', 2h	2', 2h
度洛西汀肠溶颗粒 (%)	2.58 $\pm$ 0.87	5.47 $\pm$ 1.20	11.07 $\pm$ 1.75
外包衣肠溶颗粒 (%)	0.45 $\pm$ 0.19	0.69 $\pm$ 0.20	3.67 $\pm$ 0.29

利用常规方法,将上述肠溶颗粒或外包衣肠溶颗粒分别与分散片处方中的其它组分混合均匀,制成分散片。分别用水分散 30", 1min, 2min, 转移至人工胃液, 120 分钟后分别测定耐酸力, 结果如下:

样品	30", 2h	1', 2h	2', 2h
度洛西汀肠溶分散片 (%)	5.37 $\pm$ 1.01	7.50 $\pm$ 1.21	10.17 $\pm$ 1.37
外包衣肠溶分散片 (%)	2.87 $\pm$ 1.05	4.28 $\pm$ 1.11	7.20 $\pm$ 1.69